

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平10-504397

(43) 公表日 平成10年(1998) 4月28日

(51) Int.Cl.⁸

識別記号

F I

G 0 1 N 21/27

G 0 1 N 21/27

A

21/21

21/21

Z

21/64

21/64

Z

33/483

33/483

C

35/00

35/00

Z

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 46 頁)

(21) 出願番号 特願平8-510667
 (86) (22) 出願日 平成7年(1995) 9月15日
 (85) 翻訳文提出日 平成9年(1997) 3月21日
 (86) 国際出願番号 PCT/GB95/02186
 (87) 国際公開番号 WO96/09548
 (87) 国際公開日 平成8年(1996) 3月28日
 (31) 優先権主張番号 9418981. 8
 (32) 優先日 1994年9月21日
 (33) 優先権主張国 イギリス (GB)

(71) 出願人 ザ ユニバーシティ コート オブ ザ
 ユニバーシティ オブ グラスゴー
 イギリス国、ジー12 8キューキュー、グ
 ラスゴー、ザ スクエア 2、ユニバーシ
 ティ アベニュー (番地なし)
 (72) 発明者 ゴードン、ジョン、フランシス
 イギリス国、ジー64 4ビーエッチ、グラ
 スゴー、トーランス、パーク クレセント
 5

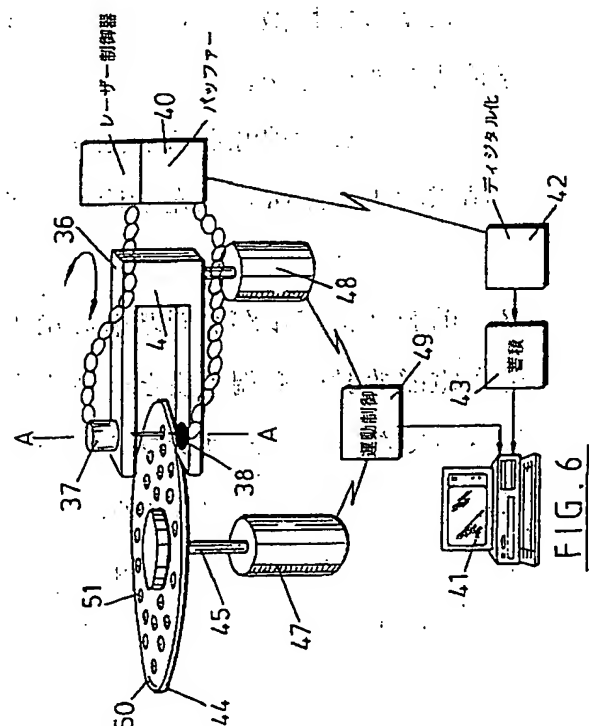
(74) 代理人 弁理士 鶴沼 辰之 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 サンプル分析実施用装置及び方法

(57) 【要約】

オーディオ及びビデオ コンパクト ディスクの分野で
 開発された表面スキャン技術を適合させることによる透
 明な光学ディスクによって支持される生物学的、化学
 的、又は生化学的なサンプルの光学検査の処理システ
 ムである。ディスク (44) は、その中心軸の廻りに回転さ
 れる様に搭載され、一方光源 (37) 及び検出器 (38) は
 ディスク表面に交わる弧の中で回転するためのアーム
 (36) の上に搭載される。光源 (37) はディスク (44) の
 上方に配置され、検出器 (38) はディスクの下方に配置さ
 れて2つの光学軸は整列させられ、その結果、ディスク
 (44) の全使用可能表面は光源及び検出器によってスキ
 ャンされ得る。ディスク (44) は、較正用マーキング
 (49) を備えるが、これは光ビームが上を通ると光ビー
 ムの通過を遮断し、これによってスキャンをディスクに
 関して整列せしめる。基盤上に支持されるサンプルの光
 学特性は、光検出器 (38) の出力分析によって自動的に
 迅速に検出され得る。



【特許請求の範囲】

1. 基盤の上に生物学的、化学的、又は生化学的なサンプルを支持するステップと、

前記基盤の上に電磁放射線のビームを指向させるステップと、

前記基盤に対して実質的に垂直な軸の廻りに前記基盤を回転させることによって、及び該軸に対する半径方向成分を有する方向に電磁放射線源を移動させることによって前記基盤の上で前記電磁放射線ビームをスキャンニングするステップと、

前記基盤とサンプルとで反射される、及び／又は前記基盤とサンプルとを通して伝達される放射線を検出して、該検出放射線に対応する出力信号を提供するステップと、

検出される前記サンプル上の情報を抽出するべく前記出力信号を分析するステップと、

を包含してなり、

スキャンが前記基盤に関して整列され得るように、前記基盤上に準備される分布電磁放射線変調手段による少なくとも前記放射線ビームの一部の変調から生ずるデジタルな位置アドレスを抽出するべく、スキャンニング ステップの間に前記出力信号を同時的に分析するステップ、

によって特徴づけられる、生物学的、化学的、又は生化学的なサンプルの光学検査の処理方法。

2. 単一の放射線源から前記基盤へ向けて単一の放射線ビームを指向させてなる、請求項1に記載した光学検査の処理方法。

3. 前記サンプルが前記基盤の第1の側の上に支持され、反射手段、即ち、前記分布電磁放射線変調手段と一体化された反射手段が前記基盤の第2の側の上に配置されてなり、前記サンプルの第2の側の上に前記電磁放射線のビームを指向させるステップと、該第2の側で反射される放射線を検出するステップと、前記基盤を貫通して伝達されて第1の側を貫通して前記基盤から出て行く放射線を追加して検出するステップと、を包含してなる、ここに前記反射放射線の分析が前

記アドレス情報を提供し、第2ビームの分析が検査されるべき前記サンプル上の情報を提供してなる、請求項2に記載した光学検査の処理方法。

4. 前記電磁放射線が紫外線と赤外線との間のスペクトル内の波長を有する光である、前記請求項のいずれかに記載した光学検査の処理装置。

5. 基盤を支持して該基盤に実質的に垂直な軸の廻りに該基盤を回転させるための手段と、

電磁放射線のビームを提供するための手段と、

前記放射線ビームが、前記基盤を回転させるための手段と組合されて前記基盤の上をスキャンするように、前記軸に対する半径方向成分を有する方向に前記基盤上に支持される生物学的、化学的、又は生化学的なサンプルを超えて前記放射線ビームを移動させるための駆動手段と、

前記基盤とサンプルとで反射される、又は前記基盤とサンプルとを貫通して伝達される放射線を検出して該検出放射線に対応している検査されるべき前記サンプルによる前記放射線ビームの変調によって生成される情報を包含する出力信号を提供するための検出器手段と、

を備えてなり、

前記基盤の上に備えられる放射線変調手段によって前記放射線ビームの上に

変調されたデジタルのアドレス情報又は目盛付け情報を前記出力信号から同時に抽出するための暗号解読手段と、前記基盤でのスキャンを整列させるために該情報を使用するための手段と、

によって特徴づけられる、基盤上に支えられた生物学的、化学的、又は生化学的なサンプルの光学検査の処理装置。

6. 前記検出手段が、光検出器の直線列である、請求項5に記載した光学検査の処理装置。

7. 前記検出手段が、ディスクに関して半径方向に延びる光検出器の直線列である、請求項6に記載した光学検査の処理装置。

8. 前記基盤を搭載可能ならしめて回転可能ならしめる搭載手段に協力するための手段を備えてなる、請求項5乃至7のいずれかに記載した光学検査の処理装置

で使用するための基盤。

9. 前記放射線ビームを変調するために備えられる較正マークを有する実質的に透明なシートを備えてなる、請求項5に記載した光学検査の処理装置で使用するための請求項8に記載した基盤。

10. 前記放射線ビームが入射する前記基盤の表面上の位置が決定され得るように、デジタル信号で暗号化されたアドレス情報によって前記放射線ビームの少なくとも一部を変調するための分布放射線変調手段を備えてなる、請求項5に記載した光学検査の処理装置で使用するための請求項8に記載した基盤。

11. 前記分布電磁放射線変調手段が、空間的に隔離されたアドレスのコードシーケンスを包含してなる、請求項10に記載した基盤。

12. 前記サンプルを受け容れるべく配置された3次元の微細構成を有するサンプル支持表面を備えてなる、請求項8乃至11のいずれかに記載した基盤。

13. 光学特性での変化を生成するために前記サンプルと相互作用をする配置になされた化学試薬又は生化学試薬を備えるサンプル支持表面を備えてなる、請求項8乃至11のいずれかに記載した基盤。

【発明の詳細な説明】

サンプル分析実施用装置及び方法

本発明は、サンプルの光学分析実施用の装置及び方法に係り、特に生物学的、化学的、及び生化学的サンプルの分析に適用可能なものに関する。

多くの化学的、生化学的、及び生物学的分析は、被試験生物学的サンプルの光学特性における変化の誘引に依存する。例えば、ことによるとウイルス感染を示す、血液サンプルの中の抗体の存在を試験するために、抗体が存在すると可視着色沈積物を生成する酵素結合免疫吸着剤分析法（ELISA）が実施され得る。ELISAは、試験に供せられる抗体に特有の抗原で被覆された表面を使用せしめる。この表面を血液サンプルに露出することによって、サンプル中の抗体が、抗原に結合する。したがって特有の酵素接合抗体を伴った表面の染色及び基盤を随伴する酵素の反応は、結合抗原のレベルを視かせ、それ故サンプル中の抗体の存在の同定を許容する沈着物を生成する。この同定作業は、一般には、基盤領域を取扱者に見えるようにする光学顕微鏡を使用して実施される。

ELISAを使用する着色染色法に加えて、蛍光金ラベリング法のような技法が生物学的抗原材料の光学特性変更のために使用され得る。同様な技法は又、例えば、特殊な細胞のタイプ又は細胞構造に加えて細胞培養中の細胞タイプ又は細胞構造のような、組織の特定領域を可視化するために一般の組織学の中でも使用され得る。

既存の光学分析技法の重大な欠点は、その主観的性質故の人的エラーに対する開放性にある。これらの技法は、又、高いスループットを必要とする場合、例えば血液スクリーニングへの適用又は子宮頸部スミア試験においては不適切であり、かくして、使用すれば比較的高価なものとなる。原価係数は、各特定技法に対し

ての別の装置が要求されていない場合に比べてより頻繁に要求されるので、一層悪化する。

本発明の1つの目的は、これらの欠点の幾つかには打ち勝つ、或いは少なくとも緩和する、サンプルの光学分析実施用の技法を提供することにある。

生物学的、生化学的、及び化学的サンプルの高速自動分析を許容し、種々な異なった研究への使用が許容される程充分に融通性のある光学分析技法を提供することが、又、本発明の1つの目的である。

これらの目的は、実質的に表面上に焦点を絞る光ビームを使用してサンプルの付着している表面を走査する、オーディオやビデオ コンパクト ディスクの分野で開発されてきている光学を、適合させることによって達成される。検出器は、この表面で反射される、又は、この表面を通して伝達される光を検出するように、そして、検出光の分析から光ビームがサンプル材料の干渉を受けたか否かを決定するように配置される。

本発明の第1の観点に従えば、以下のステップを包含する生物学的、化学的、又は生化学的サンプルの光学検査を管理する方法が提供される。即ち、これらのステップは、

基盤上にサンプルを指示するステップと、

放射線源からの電磁放射線ビームを前記基盤の上に指向させるステップと、

前記基盤に対して実質的に垂直な軸の廻りに前記基盤を回転させて該軸に対しての半径方向成分を有する方向の前記放射線源の移動をさせることによって、前記基盤上で電磁放射線ビームをスキャンするステップと、

前記基盤及びサンプルで反射される放射線及び／又は前記基盤及びサンプルを通して伝達される放射線を検出して、該検出放射線に相当する出力信号を提供するステップと、

を包含する。

本発明の第2の観点に従えば、以下を備える、入射電磁放射線と干渉する材料をサンプルが包含しているか否かを決定するべく、サンプルの光学検査を自動的に実施するシステムが提供される。即ち、システムは、

サンプルを支持するための表面を有する基盤と、

電磁放射線のビームを提供する電磁放射線源と、

前記基盤表面を横切って前記ビームをスキャンさせる手段と、

使用中は前記基盤とサンプルとで反射される電磁放射線及び／又は前記基盤と

サンプルを通過する電磁放射線を検出するべく配置された検出手段と、

を備えるが、前記基盤は、現時点でのビームが指向している前記表面上の場所を指示するデジタル記号で暗号化した位置アドレス信号によって少なくとも前記ビームの1部を変調するための分布電磁放射線変調手段を備えられてなり、前記検出手段は、前記暗号化アドレスを決定するために、又、受信ビームが前記サンプルの中に存在させられ得る前記材料のいずれかによって変調されたものであるかを決定するために、変調電磁放射線ビームの暗号解読をする配置にされてなっている。

本発明は、サンプルからの成分の存在と必要ならその光学特性とを決定させるために、サンプルからの成分で被覆された表面の迅速スキャンを可能ならしめている。このシステムは、特に、高スループットでのサンプルの自動検査を実施するのに適している。更には、基盤の中の、又は基盤の上のアドレス情報の用意が、前記表面上の電磁放射線ビームの正確な位置決めを可能ならしめ、続いて前記表面上に付着した材料に対応する光学データの正確なマッピングを許容する。これは、前記表面上の関心領域の容易で且つ迅速な再位置取りを可能ならしめる。

本発明は、基盤表面上に特定抗原が被覆されている場合にELISAを実施するのに適している。この表面は、次いで分析対象、従って特定酵素に露出され、

結果のサンプルが表面に結合した酵素を検出して定量化するためにスキャンされる。このシステムは、又、組織学的分析の実施及び電気泳動に使用するゲル走行の定量的研究に適している。

好適には、電磁放射線は、例えば赤外線、可視光線、又は紫外線のような光である。

本発明の第3の観点に従えば、以下を備える、入射電磁放射線と干渉する材料をサンプルが備えるのか否かを決定するためのサンプルの光学検査を自動的に実施するためのシステムが提供される。即ち、システムは、

サンプルを支持する表面を有する実質的に平坦な基盤と、

電磁放射線のビームを提供する電磁放射線源と、

基盤の1つの側の上に配置される基盤表面を横切る方向で前記ビームをスキャンするための手段と、

前記基盤及び前記サンプルで反射される電磁放射線を検出するための第1検出器と、

前記基盤及び前記サンプルを通過する電磁放射線を検出するための第2検出器と、

前記第1検出器及び第2検出器に結合される、これらの検出器の出力の1方又は両者にしたがって前記ビームに前記基盤表面をスキャンさせるための、そして前記成分材料を検出させるための、制御手段と、

を備えている。

上記本発明の第2の観点での好適な実施例においては、制御手段は前記第1検出器及び第2検出器によつ提供される出力信号間の差異を決定する配置になされており、この第1検出器及び第2検出器の出力信号は、例えば基盤の支持表面とは反対側の上に存在するごみのようなものから発生する信号上の人工物なしに前記材料を検出する目的での検出信号を表現している。基盤は、光ビームによつ

て現時点でスキャンされている領域を示すデジタル信号で暗号化される位置情報によって光ビームを変調する分布アドレス手段を用意され得るものであり、検出器の1方又は他方は光ビームが入射する場所のアドレスを決定するための受信光信号を暗号化する配置にされている。

本発明の第4の観点に従えば、以下を備える、入射電磁放射線と干渉する材料をサンプルが包含するか否かを決定するためのサンプルの光学検査を自動的に実施するためのシステムが提供される。即ち、システムは、

デジタル信号で暗号化されるデータ、及びサンプル支持表面を表現する入射電磁放射線と干渉するための複数の動揺を形成されている上側表面の上にプラスチックベースの層を備えるディスクと、

電磁放射線のビームを提供するための電磁放射線源を包含するディスク読取装置、ディスクの上側表面を横切るビームをスキャンするためのスキャンング手段、及びディスクと前記サンプル成分とで反射する及び／又はディスクと前記サン

プル成分とを通過して伝達される放射線を検出するための電磁放射線検出器と、
前記ビームに実質的に垂直な軸の廻りにディスクを回転させるための手段と、
を備え、ここではビームは、ディスク上にデジタル信号で暗号化される情報によって変調されるのに加えて、ディスクの支持表面に付着されている前記材料のいずれかによって追加して変調される。

前記電磁放射線は、赤外線又は紫外線が適し得たとしても、好適には可視光線である。

好適には、ディスクは、表面上に前記デジタル情報を刻印されるか、さもなければ造り出されるかした透明プラスチックの下側層を備える。この表面は、部分的に反射する層、例えばアルミニウムで被覆され、この反射層は順次透明プラスチックの更なる層で被覆され得る。

上記の本発明の第4の観点での1実施例の中では、ディスクの上側表面は、表面上で生長する細胞のための生長及び付着の手掛かりを提供するように配置された3次元表面トポロジーを備えられている。例えば、この表面は、細胞を選定方向に整列せしめるために直角格子を備えられ得る。代替案としては、生長及び付着の手掛かりは、例えば、例示的には写真石版術を使用して造り出す繊維ネクチンのようなものを使って表面の化学的パターン形成を行うことにより用意され得る。

上記の本発明の第4の観点での他の1実施例の中では、ディスクの上側表面は、蛋白、DNA等々での電気泳動の実施に適しているゲルで被覆される。ゲルを迅速に走らせるために、第1電極はディスク中心に用意され得るが、ここでは第2電極はディスク周縁を巡って用意される。容器は分析対象物がその中に設置されるゲルの中に形成され得る。

本発明を実施するシステムに目盛りを付けるために、ディスクは、例えば一連の256のグレースケールの目盛り付きのトラックを用意され得る。これらのレベルはインクジェットプリンターを使用してトラック表面上に印刷され得る。

本発明の第5の観点に従えば、システムの中で使用するための基盤が用意され

るが、このシステムは、入射電磁放射線と干渉する材料が、システムの測定を可能ならしめる事前形成の測定目盛を包含する基盤の表面上に存在するの否かを決定するために基盤上の光学検査を実施するように配置されている。

好適には、測定目盛は、度合いを変えて光を反射又は伝達する等級付きの一連のグレー領域である。この目盛は、インク ジェット プリンターを使用して基質表面上に印刷され得る。

本発明の第6の観点に従えば、以下を備える、基盤上に支持される生物学的、化学的、又は生化学的サンプルの光学検査を管理するための装置が提供される。即ち、この装置は、

基盤を支持して基盤に実質的に垂直な軸の廻りに基盤を回転させるための手段と、

電磁放射線ビームを提供するための電磁放射線源と、

基盤を回転させるための手段との組合せで放射線ビームが基盤上をスキャンさせられ得るように前記軸に対する半径方向成分を有する方向に搭載サンプルを超えて放射線源を移動させるための駆動手段と、

基盤及びサンプルで反射される放射線又は基盤及びサンプルを通して伝達される放射線を検出して、検出放射線に対応する出力信号を提供するための検出器手段と、

を備える。

本発明をよりよく理解し得るように、又は如何にして本発明が効果をもたらし得るのかを示すために、本発明の実施例が付属図面を参照して例示法によつて記述される。この中では、

図1は、本発明の第1の実施例の概略図を示し、

図2は、図1の実施例で使用するためのディスクの1部を拡大スケールで描いた断面図を示し、

図3は、本発明の第2の実施例の側面の詳細な線図を示し、

図4(A)乃至(C)は、図3に示す検出器D1及びD2からの出力のグラフを図解し、

図5は、図4の実施例の制御システムの概略線図を示し、

図6は、本発明の第3の実施例の線図を示し、

図7は、図6の実施例の制御システムの概略線図を示す。

上記で議論したように、材料の定量分析の目的で、又は、材料の誘導される又は抽出されるサンプルの目的で、材料が付着される表面を光学的にスキャンし得ることは望ましいことである。図1は、簡略化形態で、このことを達成せしめるシステムを図解する。このシステムは、平坦な上側及び下側表面を随伴するディ

スクの提供を行う透明プラスチック材料の下側層及び上側層2、3を備える（他の適切な形状のディスクが使用されても差し支えないけれども）円形ディスク1を使用する。金属簿層4が2つのプラスチック層の間でサンドイッチにされるが、この金属簿層4が光反射表面を提供する。プラスチックは、光学分析される材料が従来型の基盤の上に付着されたのと同じの方法で、光学分析される材料がディスクの上側表面に付着され得るようななどのような適切な材料であっても差し支えない。

システムがELISAを実施するために使用されるのであれば、適切な抗体がディスクの上側表面に結合される（が、この場合、何らかの事前の表面調合が必要となり得る）。表面は、それから、例えば血液血漿のような試験をされるサンプルの中の抗原を抗体に結合させるために試験サンプルに露出される。表面は、それから、どのような過剰な非結合材料をも除去するために洗浄され、適切な酵素を接合された抗体5に露出され、この抗体5は結合抗体に付着する。結合酵素5は、着色沈積物生成のために基盤と反応させられて、見えるようになり得る。沈積物は、ディスクの上側表面の上に多重の小さな不透明パッチを付与する。このシステムは色彩変化又は他の光干渉変化を生み出す他のタイプの分析に対しても同じように適用可能である。

ディスクを回転せしめる（図1には示されていない）駆動手段によって駆動される回転可能軸6の上にディスクは搭載される。光学ブロック7は、ディスクの上を覆って搭載され、実質的に直線のトラック沿いに移動可能になっている。光学ブロック7は、平行になっていてレンズ配置10によってディスク1の表面上

に焦点を結ばれる可干渉の光ビーム9を生成するサーザードイオード8を備える。光学ブロックは、又、ディスク内の金属層表面で反射する光を検出するための検出器11を備える。レンズ配置10は、垂直偏光のみの通過を許容する偏光プリズム12と、光を 45° 回転せしめる $1/4$ 波長板37とを包含する。

運転中、ディスクは、駆動手段により、光学ブロックに対して相対的に回転させられる。光学ブロックによって静止しているレーザーダイオードによって生成される光ビームは、ディスクの円形トラックを巡って動く。光学ブロックの直線トラック沿いに光学ブロックを移動させることにより、どの選定されたディスクの円形トラックを巡ってでもレーザービームをスキャンすることが可能である。光吸収材料の存在しないディスクの表面領域では、光は上側プラスチック層を通り抜けて金属層で反射され、上側プラスチック層を通過して光学ブロックへと舞い戻る。光学ブロックに進入する光は、先ず $1/4$ 波長板37に遭遇して更に 45° 回転させられ、それから偏光プリズムに進入するが、偏光プリズムは、反射光の偏光が 180° 回転されるので光を 90° 曲げて検出器の方向へ向かわせる。

光ビームが光吸収材料の存在するディスクの表面領域に入射すると、光はディスクの上側プラスチック層の出入口の両方でこの材料によって吸収され、検出器11に受け容れられる光は実質的に削減される。

検出器11は、検出器出力を蓄積するデータ解析及び収集システムに結合される。このシステムは、出力を連続アナログ信号として、又は表面の減少解像度イメージを表わす離散型のデジタルサンプルとして蓄積することが可能である。後者を想定すると、サンプリング速度は利用可能なデータ蓄積能力にフィットするように変化させられ得る。

分析対象物の検出を実行するための、記述されている限りの光学的、機械的、及び電氣的な手段は、実質的にはコンパクトディスクからのデータ読み取りに從來から使用されているものと同様である。このような従来型のシステムの1つが、教科書‘デジタルオーディオ及びコンパクトディスク工学’、第2版、ラックバート他編（欧州ソニーサービスセンター）、ニューネス、19

94年の中に記載されている。この特許は、本発明の技術的範囲に属するものである。図1のシステムは、部分の実際の場所自身が意味を有していないときには、ディスク表面又はその表面の部分のイメージを取得するのに適している。しかしながら、例えば、ELISAがその領域内のみで実施されたような場合、或いは関心のある特定領域を又見たい時には、ディスク表面の選定区域のスキュエの可能なことが望まれ得る。

従来型コンパクトディスクは、下側プラスチック層14の上側表面上に、(例えばバンプ又はピットのような)一連の動揺13を作成し、従ってアルミニウムの薄層のような反射層15でこの表面を被覆することによってディスクの中間領域内でデジタル情報を暗号化する。反射層はそれから透明プラスチック層16で覆われるが、この透明プラスチック層は中間層の保護を提供する(図2)。

デジタル信号として位置情報を図2のディスクの中に暗号化するために、これと同一の技法を使用することは可能である。位置原点がディスク中心にあると仮定すると、最も内側の円形トラック又はスパイラル上の第1の位置は、(バイナリー表示で)位置コード「ゼロ」としてしるしを付けることが可能である。位置コードは、最も内側のトラックを巡る(例えば各2乃至2 μ m毎の、或いは他の如何のような適切な間隔での)離散位置に、各位置間で1だけ増分を付与してしるし付けすることが可能である。同様に、コードはトラックからトラックへ増分を付与される。代替案としては、アドレス情報は、サーボコードが磁気フロッピー及びハードディスク上で暗号化されたのと同じ方法で、トラック/扇形配置に従って分配され得る。

不透明材料で覆われていないディスクの表面領域の上では、ディスク上側表面上に入射する光は上側透明プラスチック保護層を通過して伝達されて反射層の上に投射される。この光は、反射金属コーティングで反射されるが、この反射金属コーティングが入射光を発散せしめて検出器に直接的に反射光を舞い戻らせなくさせるバンプの上に在る場合は除外される。検出器からの出力は、それ故、現時点

でスキャンされているディスク表面のアドレス決定のために復調され得る。

不透明物質が入射光ビームを反射するというよりも、むしろ実質的に吸収されてしまうようなディスク表面領域に亘っては、検出器出力には位置情報は存在しない。しかしながら、不透明物質の密度が比較的低い場合には、アドレス情報中のギャップはそれ程重要ではないかも知れない。

しかしながら、アドレス情報がより決定的な状況の中では、より精巧なシステムが利用され得て、このようなシステムに対する光学装置が図3に示してあるが、この光学装置は、上述のような中間層に亘ってデジタル信号で暗号化されて分布されているアドレス情報を有するディスクを使用させる。このシステムは、又、反射層が、（例えば40%のような）有意比率で入射光を伝達させ得るといふ事実を使用させている。図1のシステムでのように、第2の実施例のシステムは、ディスク18を搭載する軸17と、ディスクの上側表面に関する直線トラック沿いに光学装置を移動させる手段とを包含しているが、この軸17がディスクを回転せしめる。回転及び位置換え手段は、単純化のため図2には図示していない。

図3の光学システムは、光源19を備えるが、この光源は、ディスクの下に配置された例えば半導体レーザー又は光放射ダイオードであってもよい。光源の出力ビーム20は、光学軸2aを上方へ偏光プリズム（ビーム スプリッター）21の方へと向けられ、この偏光プリズムは付与の偏光のみ、即ち、レーザーから直接受光された光のみを通過させる。伝達された光は、それから、ディスク内の反射層の下側表面23の上に光の焦点を結ばせる配置にされた第1レンズ22の上に入射する。コンパクト ディスク上に入射する光の1部は反射層を通り抜けて伝達されてディスクの上側表面から出ていく。ディスクの上側表面に付着したどの材料もディスクを出る光に干渉するであろう。

干渉を受けなかった伝達光は、ディスクの上側表面上に焦点を結ぶ平行光化レンズ24に受け容れられ、このレンズ24は受け容れた光を部分的透明鏡25の

上に向かわせ、順に、この部分的透明鏡25は、入射光の1部を透過させる一方で、残りを直角方向に反射せしめる。部分的透明鏡を直接通過する光は、検出器D2の検出表面上に光の焦点を結ばせる次のレンズ26の上に入射する。部分的

透明鏡25によって直角方向に反射された光は、検出器D3の上に光の焦点を結ばせるレンズ27の上に入射する。既に前記したように、ディスク内の反射層上に入射する光の1部は、偏光プリズム21へ戻る方向に光を向ける平行光化レンズとして作用する第1レンズ22の方向に向けて反射し舞い戻る。この反射光は、今度は水平方向に偏光されて偏光プリズムで直角方向に、光学軸に向けて反射される。この反射光は第4レンズ28に受け容れられ、第4レンズ28は検出器D1の上に受容光の焦点を結ばせる。

反射層によって反射された光は、ディスクの中にデジタル信号で暗号化される情報で変調され、その結果、検出器D1からの出力も同様に変調されるであろう。この光はディスクの上側表面から出ていくことはないので、この光はディスク上側のサンプル支持表面に付着した材料の干渉を受けることはなく、アドレス情報は最小エラーのD1出力から決定され得る。

図2には図示されていないけれども、ディスクの下に置かれる光学ブロックは、又、従来型のコンパクトディスクプレーヤーの中に使用される方法与類似の方法でディスクのトラックの正確な追尾を可能ならしめる追尾光学装置を編入している。追尾光学装置は、レーザーからの出力を3本の平行ビームに分割する回折格子を備え、この3本の平行ビームは、その後僅かに空間的に隔離した3つの輝点を提供するように第1レンズによって焦点を結ばせられる。この輝点間の間隔は、中央の輝点が直接1つのトラックの中央の上にある時他の2つの輝点はそのトラックのどちらかの横にあるように採られる。検出器D1は、実際には、反射光を受け容れるビーム輝点間の間隔と等しい間隔を有する3つの隣接する検出器を備える。レーザーを正しく整列させるために、レーザー位置は、中央検出器からの出力が最大になり、横にある2つの検出器からの出力が最小になるまで調整される。フィード・バック制御システムが正しい追尾を維持するために使用される。

検出器D2によって提供される出力は、ディスク上に暗号化されるデジタル

のアドレス情報で変調され、光吸収材料がディスクの上側表面に付着していない場合には、実質的に検出器D1出離委の形態となる、即ち、D1とD2との出力信号比が一定になるであろう。しかしながら、光吸収材料がディスクの上側表面上に存在すれば、この材料は、反射層を通して伝達される光と干渉し、検出器D2からの出力は低下する、一方で、D1からの出力は一定に維持されるであろう。したがってD1とD2との出力信号比が変化するであろう。ディスクの表面に付着する材料が、例えば金標識付のように反射性であれば、D1の出力は上昇し、一方D2の出力は、光ビームがこの材料をスキャンする時低下するであろう。D1対D2の比はこのような材料の存在を示すであろう。

図4は、結合材料が吸収性ではあるが反射性ではない場合を図解し、(A)に変色細胞29が表面付着されている典型的なディスクを貫通して採られた断面図を示す。支持表面より下の反射層はデジタルアドレス10101で暗号化される。ビームがトラック沿いにスキャンするにつれて、(図4Bの)検出器D1とD2との出力信号間の比率は、上側表面が細胞で覆われていない所では一定に維持される。しかしながら、細胞が上側表面を覆うように図示されている中央領域では、検出器D2で生成される信号は低下し、その結果、D1とD2とで生成される信号比(図4C)は同様に低下する。

図5は、システムを通るデータのフローを矢印で示してある、図3の実施例を制御するためのシステムのブロック図を示している。検出器D1とD2とからのアナログ出力は、この両出力の比率を決定する集積回路30に受け容れられる。

この比率は、それからAD変換器31によってデジタル形態に変換され、ビットストリーム変調を使用する圧縮のためのビットストリーム発生機34に伝達される。デジタル信号で暗号化されるアドレス情報を表わす検出器D1からの出力も又、圧縮のためにアドレスビットストリーム発生機33に伝達される。2チャンネルビットストリームデータはビットストリームのマージと表示ユニットに受け容れられるが、このユニットは蓄積用及び表示用にデータを処理する。

ディスクを通して伝達される光強度における変動のより厳密な測定を準備する

ために、検出器D 3が用意されるが、（これは光学的なものであるけれども）この検出器は、開口3 4、レンズ2 7、及びピンホール配置3 5を介して部分的透明鏡からの光を受け容れる。この配置は、光が検出器D 3に受け容れられるディスク表面領域を効果的に減少させ、又、焦点深度を小さくする。検出器D 2の出力又はD 1 : D 2比が事前決定のしきい値を超えたならば、検出器D 3の出力が、ディスク表面を検分する解像度の増強のために使用され得る。検出器D 2とD 3との組合せでの使用は、システムが検出器D 3のみを使用した場合に検出器D 3が発生させるであろうと思われるエラーを阻止する。D 3は、代替的に、例えばディスク表面に付着の材料によって放射される蛍光を検出するための第2のタイプの検出器を用意し得る。

図6は、更なる本発明の1実施例を示すもので、この中では、図4及び図5の実施例で提供されるものよりも位置情報精度がいくらか低下するけれども、絶対位置情報が決定され得る。しかしながら、ディスク構造はかなり単純化されている。

この光学検査システムは、U 形状アームを有し、このアームには、アームの上下端にそれぞれ取り付けられる光源3 7と検出器3 8とが付属する。光源及び検出器は、レーザー制御装置3 9及びバッファ4 0に接続され、後者はAD変換器4 2及びデータ記憶4 3を経由してパソコン4 1に検出信号データを転送するような配置にされている。

検査されるサンプルが上に付着する又は上で支持されるディスク4 4は、回転可能なスピンドル4 5の上に搭載され、このスピンドル4 5はアーム3 6の中間部4 6に平行に横たわる。スピンドル4 5はスピンドル モーター4 7によって駆動される。光源3 7及び検出器3 8の光学軸は軸A-A沿いに相互に整列される。

アーム3 6はステッパ モーター4 8に結合され、ステッパ モーター4 8がディスク4 4の平面に平行な平面内でアームを正確に回転させ、そのようにしてアームとディスクの回転が、組合せで、光源／検出器配置にディスクの使用可能表面全体を横切ってスキャンさせることを許容する。ステッパ モーター

48は運動制御装置49によって制御され、運動制御装置49は、順に、コンピュータ41によって制御されて、このようにしてスピンドル45の相対位置は6 μ mの精度以内で決定され得る。

ディスクは完全に透明な材料のものであるが、しかし、上側円周部の表面部分を巡る黒色のバー50が用意されている。このバー50は、検査システムに対する角度目盛調査マークとしての働きをなす。ディスクの検査が必要な時には、アーム36は最外側のホーム位置に動かされ、ここでは光源/検出器配置がディスク44の外に置かれる。この位置では、レーザーと検出器とが一定の最大出力信号を保証できるように較正される。アーム36は、それから光源/検出器配置を移動させるべく回転される。

ディスク端縁が検出されると、アームは較正マーク50が光ビームを遮るまで静止状態に保たれる。較正マーク50の前方端は、検出器の角度位置が照合され得る原点を提供し、一方、ディスクの端縁は半径方向位置の原点を提供する。ステッパ モーター48及びスピンドル モーター46の正確さの故に、それから光源/検出器配置のディスクに対する相対位置を厳密に決定することが可能である。

図6のシステムでは、ディスク44は、上側表面の中に形成される複数の容器乃至は陥凹51を備える。容器は検査されるべきサンプルを包含し、例えば微量滴定によって一杯にされる。ディスク表面全体をスキャンするよりも、むしろ、パソコンは光源/検出器配置に1つの容器から他の1つの容器へのディスク表面上のステップを刻ませるような配置になされ得る。これは、較正マーク及びディスク端縁から得られる正確な位置情報によって可能にされている。図7は、このシステムに対する制御プロセスの流れ図を示す。

図6のシステムは、光源37及び検出器38が両者共、サンプルが支持される表面上又は下の反射被覆を備えてなるディスクの同一の側の上に配置されるように修正され得る。この配置では、検出器は反射被覆で反射される光を検出する。この配置の主な2つの利点は、サンプルを支持していないディスクの表面が光伝達経路の中に横たわっていないが故に、サンプルを支持していないディスク表

面が安全に取り扱われ得ることと、光が光源から検出器への伝播の中で2回サンプルを通過しなければならないので、光学検査プロセスの中での信号雑音比を増大させ得ることとである。

種々な修正が本発明の範囲を逸脱することなく上記の実施例に対してなされ得ることは明らかなことであろう。例えば、ディスクの支持表面は可視光線よりはむしろ赤外線又は紫外線の放射線でスキャンされ得る。表面に付着の材料の中で蛍光を刺激する放射線を使うで表面をスキャンすることも、放射波長で光を検出する(D2又はD3の)検出器配置を使用することも又可能である。

支持表面がディスクに対して内部側にあつてディスクの上側表面ではないような方法でディスクを構成することも又可能である。これは、サンプルが取扱いによって損傷を受けることがないことと、正確なサンプル量が分析され得ること、という利点を備え得る。(例えば、蛋白、DNA等々を同定するべく、)走行す

るゲルに対してシステムを使用させるために、適切なゲルがディスクの上側表面の上に用意され得る。ゲルを横切ってポテンシャルを掛けるための電極が上側表面上に一体に形成され得るし、或いは印刷され、さもなくば沈積され得る。電極は、半径方向に或いは円周方向に隔離して配置され得る。中に走行させられる材料が置かれ得るように、ピットがゲルの中に用意され得る。

上記の実施例に対する他の1つの修正は、例えばCCD配列のようなフォトダイオード配列での光検出器の置換を包含する。配列の好適な形態は、ディスクに関して半径方向に延びる直線配列である。光源はダイオード配列に整列して半径方向に延びる光ラインを発生させるように配置されるレーザーラインジェネレーターの形態を採るであろう。ある程度の光倍率がシステム解像度の変更を許容させるために光源とジェネレーターとの間に組み入れられ得る。ディスクの各回転の後に、光源/検出器配列は、レーザーラインの長さだけ内側方向にステップを刻むことになるであろう。この配置の利点は、より高速であり、より高解像度であることである。

【図 1】

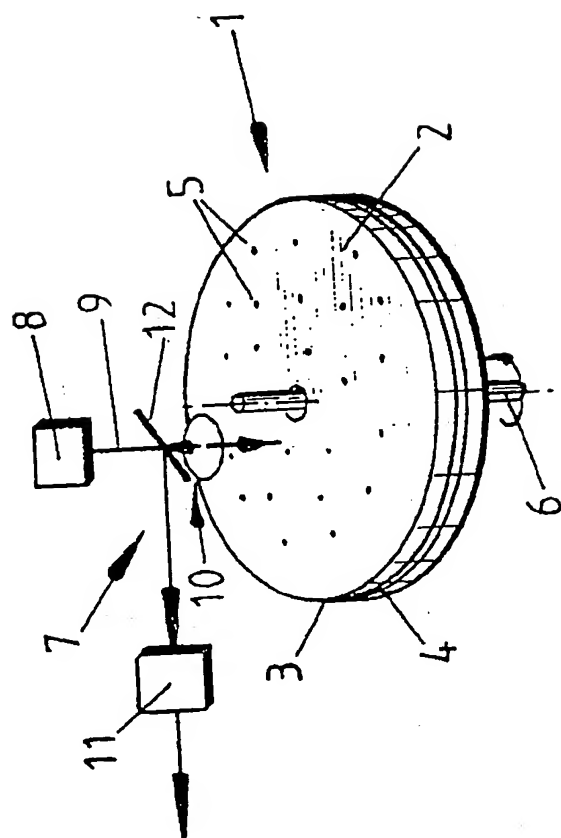


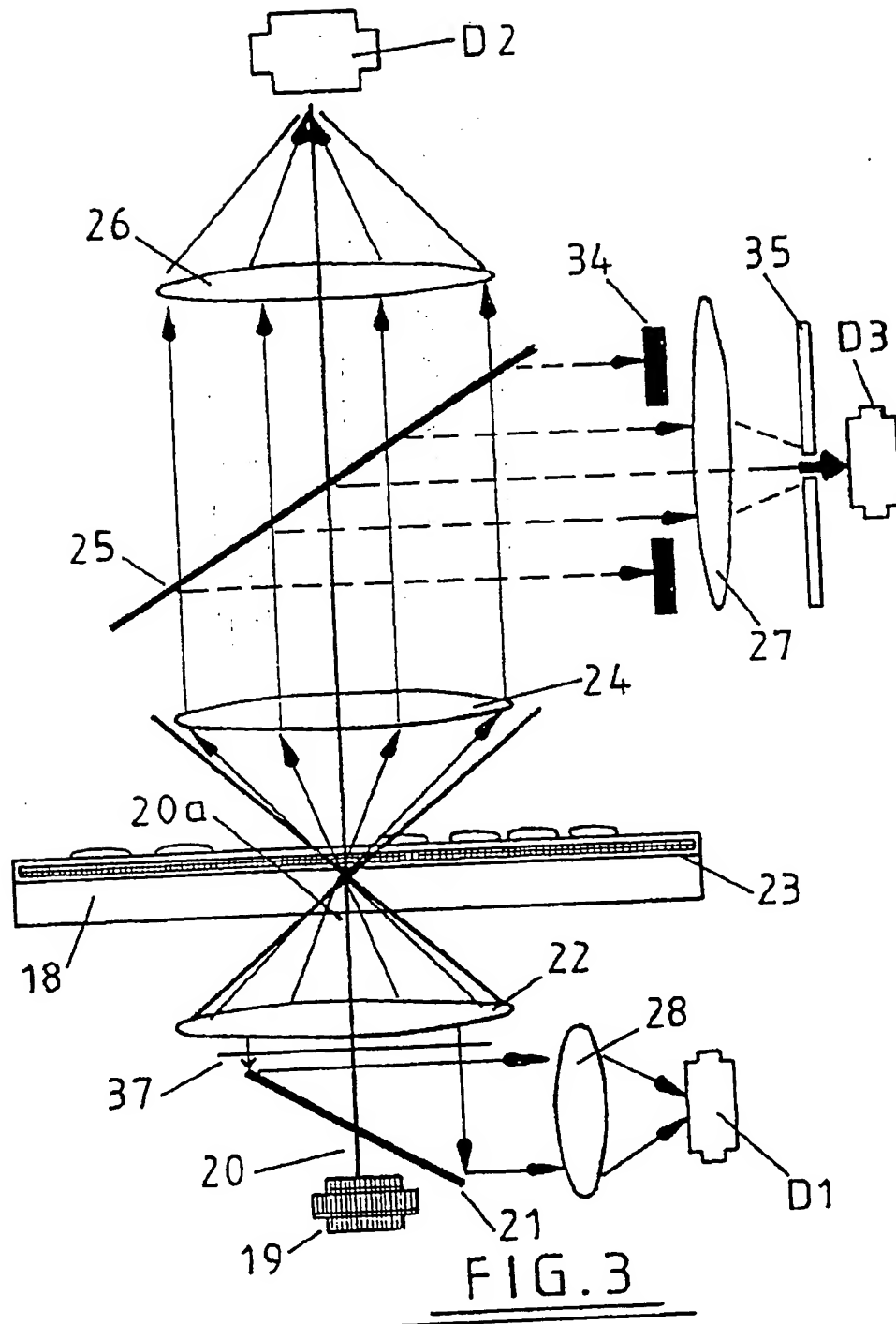
FIG. 1

【図2】

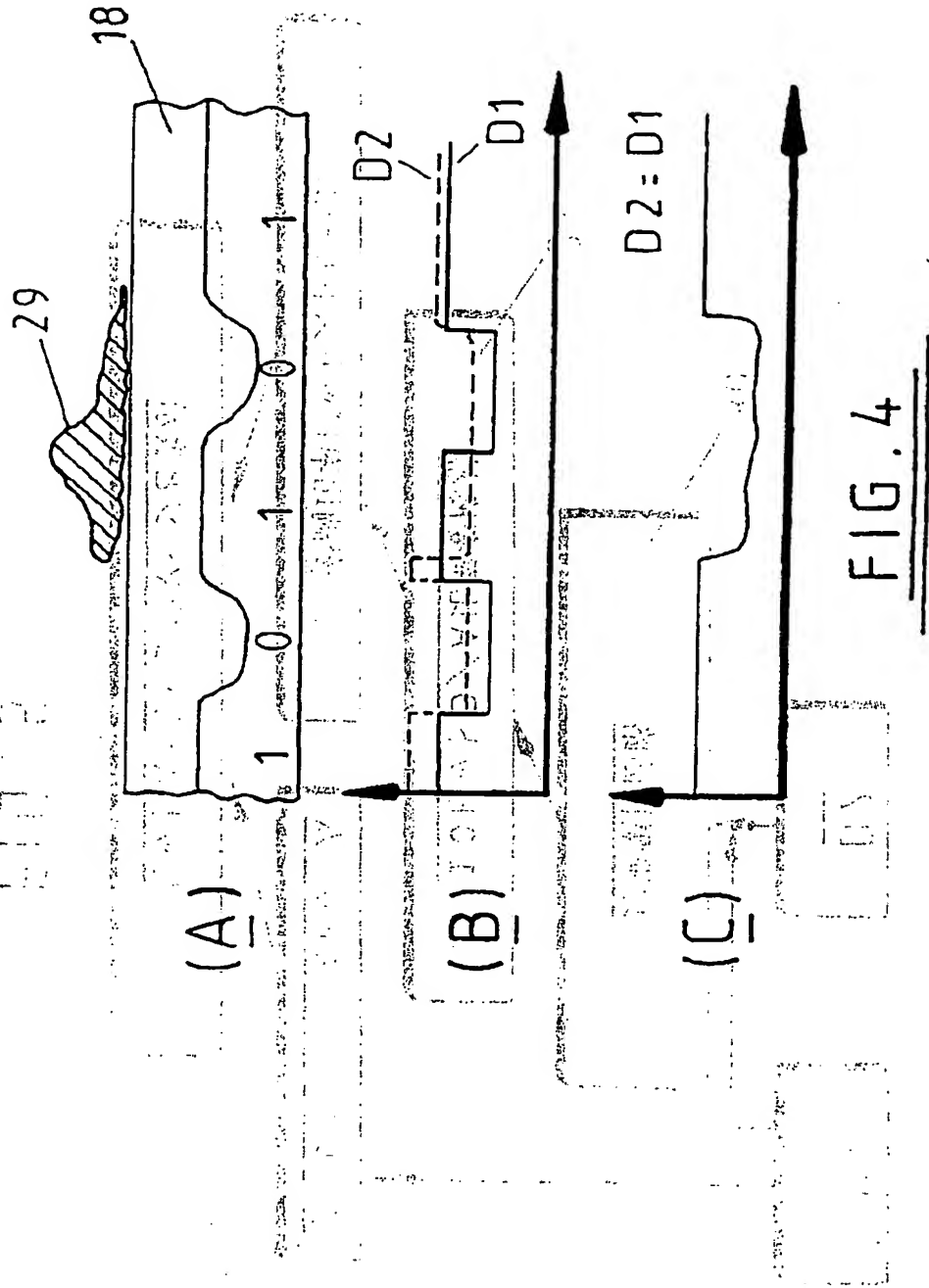


FIG. 2

【図3】



【图4】



【図5】

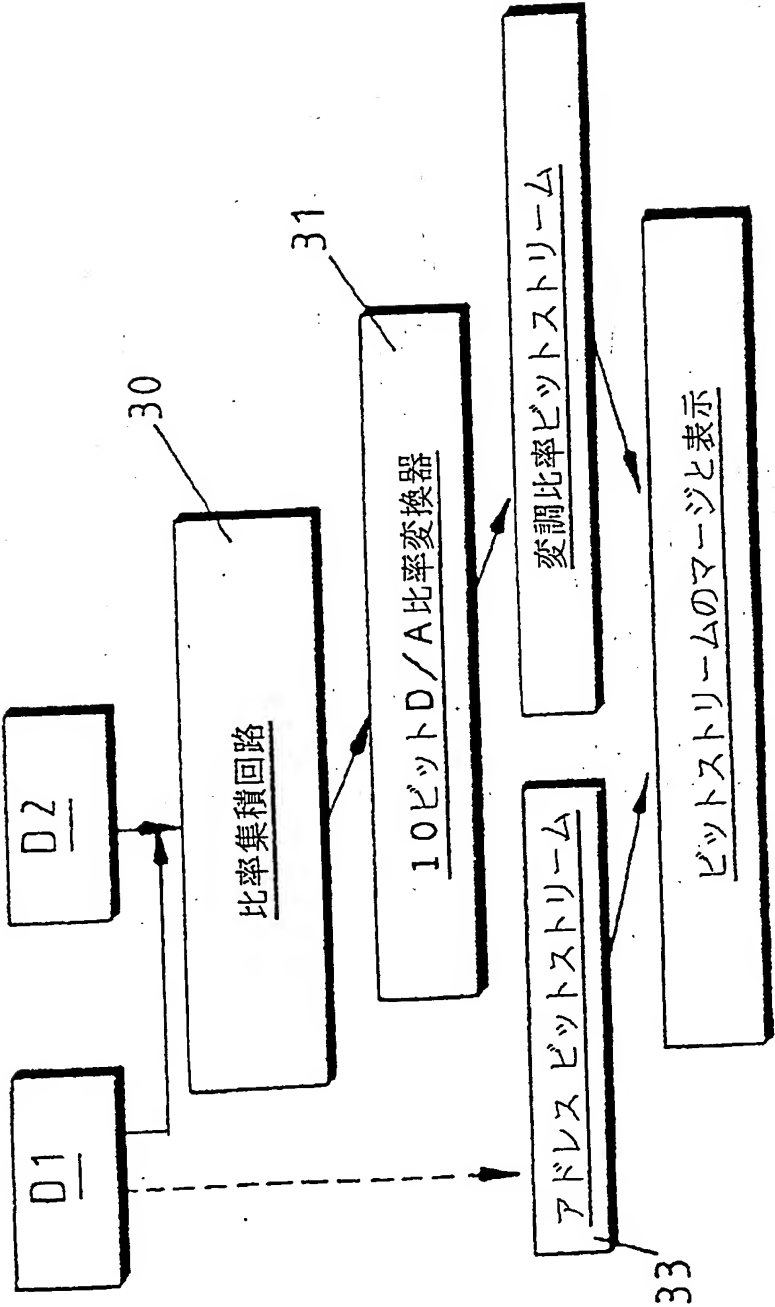
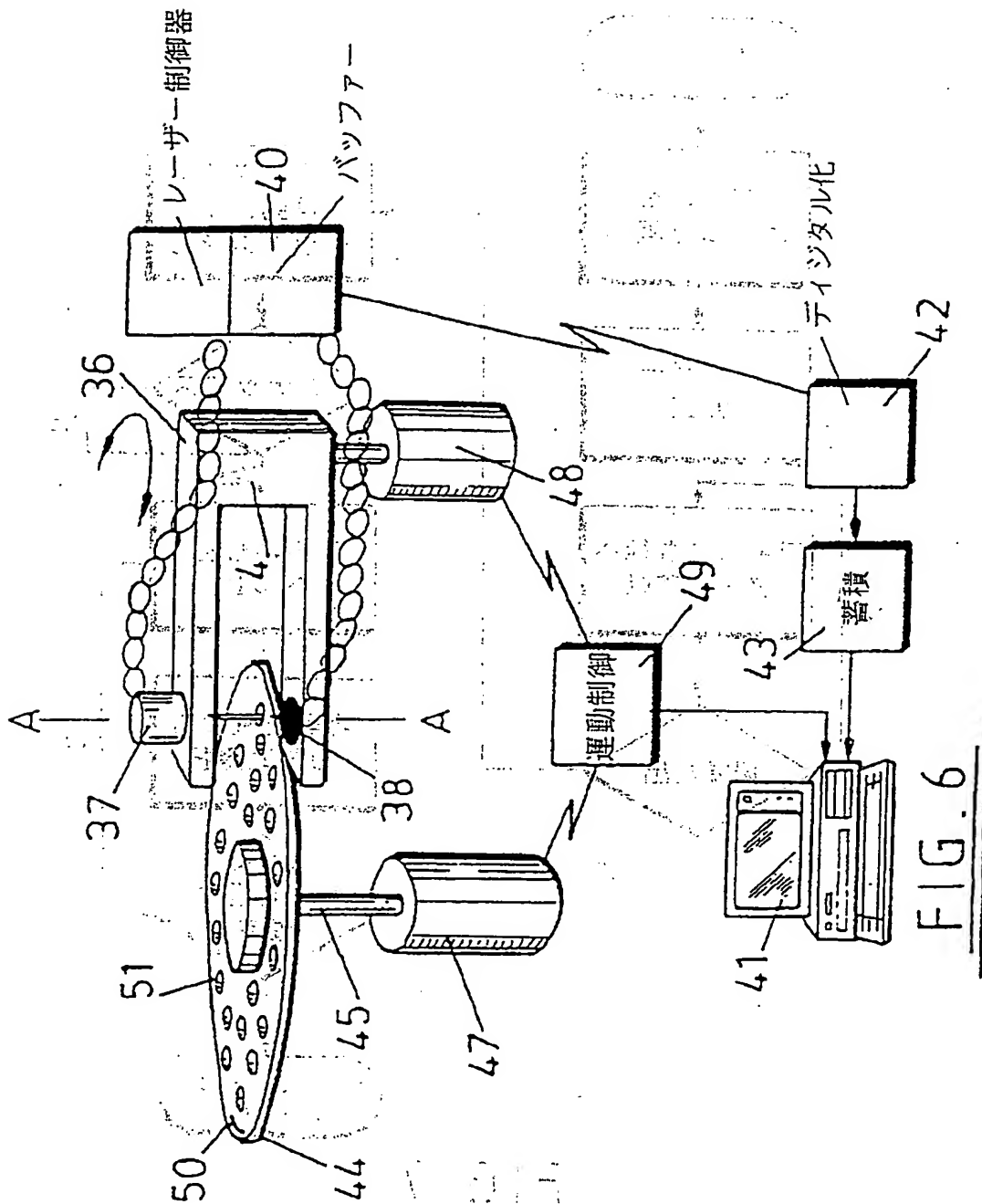


FIG. 5

【図6】



【図7】

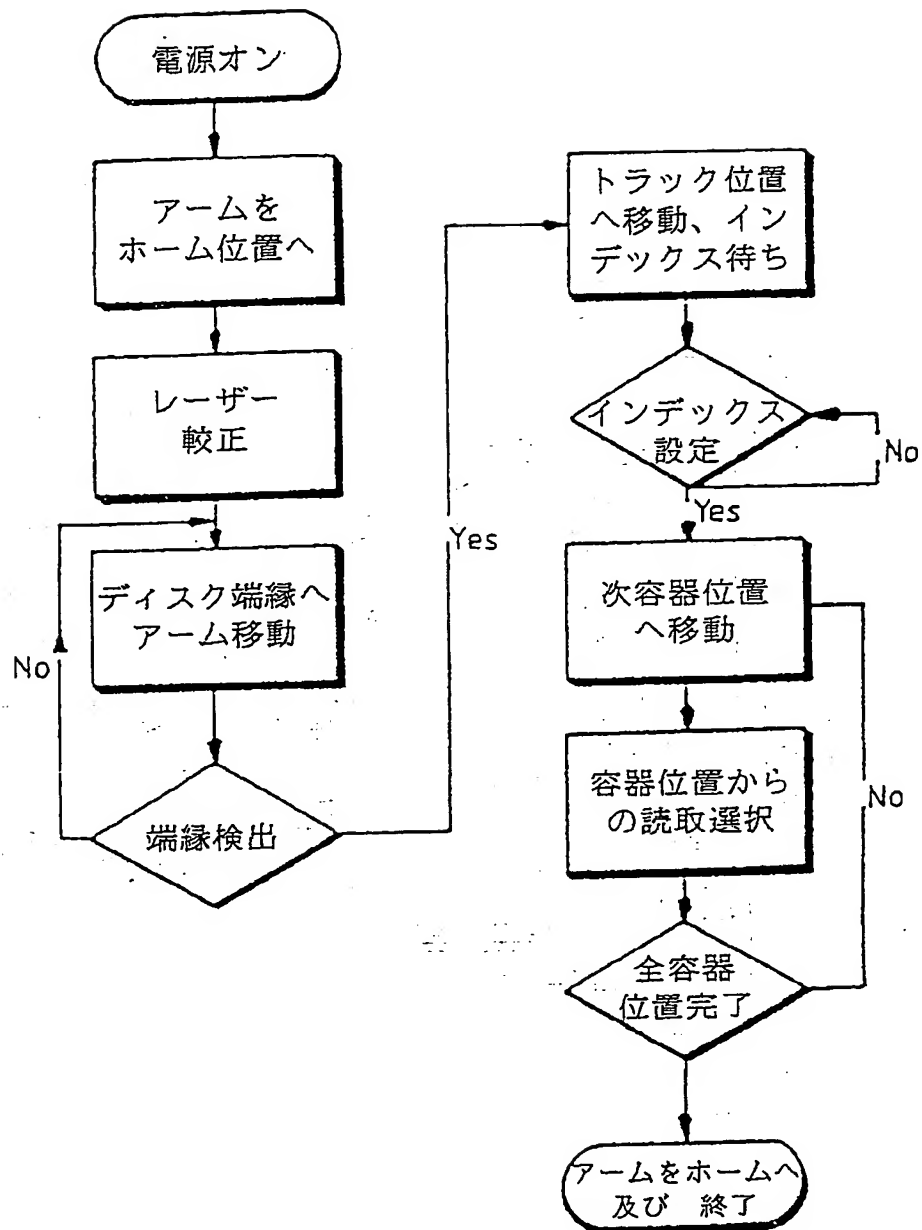


FIG. 7

【手続補正書】特許法第184条の8第1項

【提出日】1996年11月11日

【補正内容】

と、

電磁放射線ビームを提供するための電磁放射線源と、

基盤を回転させるための手段との組合せで放射線ビームが基盤上をスキャンさせられ得るように前記軸に対する半径方向成分を有する方向に搭載サンプルを超えて放射線源を移動させるための駆動手段と、

基盤及びサンプルで反射される放射線又は基盤及びサンプルを通して伝達される放射線を検出して、検出放射線に対応する出力信号を提供するための検出器手段と、

を備える。

本発明をよりよく理解し得るように、又は如何にして本発明が効果をもたらし得るのかを示すために、本発明の実施例が付属図面を参照して例示法によつて記述される。この中では、

図1は、本発明の第1の実施例の概略図を示し、

図2は、図1の実施例で使用するためのディスクの1部を拡大スケールで描いた断面図を示し、

図3は、本発明の第2の実施例の側面の詳細な線図を示し、

図4(A)乃至(C)は、図3に示す検出器D1及びD2からの出力のグラフを図解し、

図5は、図4の実施例の制御システムの概略線図を示し、

図6は、本発明の第3の実施例の線図を示し、

図7は、図6の実施例の制御システムの概略線図を示す。

上記で議論したように、材料の定量分析の目的で、又は、材料の誘導される又は抽出されるサンプルの目的で、材料が付着される表面を光学的にスキャンし得ることは望ましいことである。図1は、簡略化形態で、このことを達成せしめるシステムを図解する。このシステムは、平坦な上側及び下側表面を随伴するディ

スクの提供を行う透明プラスチック材料の下側層及び上側層2、3を備える（他の適切な形状の支持基盤が使用されても差し支えないけれども）円形ディスク1を使用する。金属簿層4が2つのプラスチック層の間でサンドイッチにされるが、この金属簿層4が光反射表面を提供する。プラスチックは、光学分析される材料が従来型の基盤の上に付着されたのと同じの方法で、光学分析される材料がディスクの上側表面に付着され得るようななどのような適切な材料であっても差し支えない。

システムがELISAを実施するために使用されるのであれば、適切な抗体がディスクの上側表面に結合される（が、この場合、何らかの事前の表面調合が必要となり得る）。表面は、それから、例えば血液血漿のような試験をされるサンプルの中の抗原を抗体に結合させるために試験サンプルに露出される。表面は、それから、どのような過剰な非結合材料をも除去するために洗浄され、適切な酵素を接合された抗体5に露出され、この抗体5は結合抗体に付着する。結合酵素5は、着色沈積物生成のために基盤と反応させられて、見えるようになり得る。沈積物は、ディスクの上側表面の上に多重の小さな不透明パッチを付与する。このシステムは色彩変化又は他の光干渉変化を生み出す他のタイプの分析に対しても同じように適用可能である。

ディスクを回転せしめる（図1には示されていない）駆動手段によって駆動される回転可能軸6の上にディスクは搭載される。光学ブロック7は、ディスクの上を覆って搭載され、実質的に直線のトラック沿いに移動可能になっている。光学ブロック7は、平行になっていてレンズ配置10によってディスク1の表面上に焦点を結ばれる可干渉の光ビーム9を生成するサーザードイオード8を備える。光学ブロックは、又、ディスク内の金属層表面で反射する光を検出するための検出器11を備える。レンズ配置10は、垂直偏光のみの通過を許容する偏光プリズム12と、光を45°回転せしめる（図示していない）1/4波長板とを包含する。

運転中、ディスクは、駆動手段により、光学ブロックに対して相対的に回転させられる。光学ブロック手段によって静止しているレーザーダイオードによっ

て生成される光ビームは、ディスクの円形トラックを巡って動く。光学ブロックの直線トラック沿いに光学ブロックを移動させることにより、どの選定されたディスクの円形トラックを巡ってでもレーザービームをスキャンすることが可能である。光吸収材料の存在しないディスクの表面領域では、光は上側プラスチック層を通り抜けて金属層で反射され、上側プラスチック層を通過して光学ブロックへと舞い戻る。光学ブロックに進入する光は、先ず1/4波長板に遭遇して更に45°回転させられ、それから偏光プリズムに進入するが、偏光プリズムは、反射光の偏光が180°回転されるので光を90°曲げて検出器の方向へ向かわせる。

光ビームが光吸収材料の存在するディスクの表面領域に入射すると、光はディスクの上側プラスチック層の出入口の両方でこの材料によって吸収され、検出器11に受け容れられる光は実質的に削減される。

検出器11は、検出器出力を蓄積するデータ解析及び収集システムに結合される。このシステムは、出力を連続アナログ信号として、又は表面の減少解像度イメージを表わす離散型のデジタルサンプルとして蓄積することが可能である。後者を想定すると、サンプリング速度は利用可能なデータ蓄積能力にフィットするように変化させられ得る。

分析対象物の検出を実行するための、記述されている限りの光学的、機械的、及び電氣的な手段は、実質的にはコンパクトディスクからのデータ読み取りに從來から使用されているものと同様である。このような従来型のシステムの1つが、教科書‘デジタルオーディオ及びコンパクトディスク工学’、第2版、ラックパート他編（欧州ソニーサービスセンター）、ニューネス、199

4年の中に記載されている。

図1のシステムは、部分の実際の場所自身が意味を有していないときには、ディスク表面又はその表面の部分のイメージを取得するのに適している。しかしながら、例えば、ELISAがその領域内のみで実施されたような場合、或いは関心のある特定領域を又見たい時には、ディスク表面の選定区域のスキャンの可能

なことが望まれ得る。

従来型コンパクト ディスクは、下側プラスチック層14の上側表面上に（例えばバンプ又はピットのような）一連の動揺13を作成し、従ってアルミニウムの薄層のような反射層15でこの表面を被覆することによってディスクの中間領域内でディジタル情報を暗号化する。反射層はそれから透明プラスチック層16で覆われるが、この透明プラスチック層は中間層の保護を提供する（図2）。

ディジタル信号として位置情報を図2のディスクの中に暗号化するために、これと同一の技法を使用することは可能である。位置原点がディスク中心にあると仮定すると、最も内側の円形トラック又はスパイラル上の第1の位置は、（バイナリー表示で）位置コード ゼロとしるしを付けることが可能である。位置コードは、最も内側のトラックを巡る（例えば各2乃至2 μ m毎の、或いは他の如何ような適切な間隔での）離散位置に、各位置間で1だけ増分を付与してしるし付けすることが可能である。同様に、コードはトラックからトラックへ増分を付与される。代替案としては、アドレス情報は、サーボコードが磁気フロッピー及びハード ディスク上で暗号化されたのと同じ方法で、トラック／扇形配置に従って分配され得る。

不透明材料で覆われていないディスクの表面領域の上では、ディスク上側表面上に入射する光は、上側透明プラスチック保護層を通して伝達されて反射層の上に投射される。この光は反射金属コーティングで反射されるが、この反射金属コーティングが入射光を発散せしめて検出器に直接的に反射光を舞い戻らせなくさ

せるバンプの上に在る場合は除外される。検出器からの出力は、それ故、現時点でスキャンされているディスク表面のアドレス決定のために復調され得る。

不透明物質が入射光ビームを反射するというよりも、むしろ実質的に吸収されてしまうようなディスク表面領域に亘っては、検出器出力には位置情報は存在しない。しかしながら、不透明物質の密度が比較的低い場合には、アドレス情報中のギャップはそれ程重要ではないかも知れない。

しかしながら、アドレス情報がより決定的な状況の中では、より精巧なシステムが利用され得て、このようなシステムに対する光学装置が図3に示してあるが

、この光学装置は、上述のような中間層に亘ってデジタル信号で暗号化されて分布されているアドレス情報を有するディスクを使用させる。このシステムは、又、反射層が、（例えば4.0%のような）有意比率で入射光を伝達させ得るという事実を使用させている。図1のシステムでのように、第2の実施例のシステムは、ディスク18を搭載する（図示していない）軸と、ディスクの上側表面に係する直線トラック沿いに光学装置を移動させる手段とを包含しているが、この軸17がディスクを回転せしめる。回転及び位置換え手段は、単純化のため図2には図示していない。

図3の光学システムは、光源19を備えるが、この光源は、ディスクの下に配置された例えば半導体レーザー又は光放射ダイオードであってもよい。光源の出力ビーム20は、光学軸20aを上方へ偏光プリズム（ビームスプリッター）21の方へと向けられ、この偏光プリズムは付与の偏光のみ、即ち、レーザーから直接受光された光のみを通過させる。伝達された光は、それから、ディスク内の反射層の下側表面23の上に光の焦点を結ばせる配置にされた第1レンズ22の上に入射する。コンパクトディスク上に入射する光の1部は反射層を通り抜けて伝達されてディスクの上側表面から出ていく。ディスクの上側表面に付着したどの材料もディスクを出る光に干渉するであろう。

干渉を受けなかった伝達光は、ディスクの上側表面上に焦点を結ぶ平行光化レンズ24に受け容れられ、このレンズ24は受け容れた光を部分的透明鏡25の上に向かわせ、順に、この部分的透明鏡25は、入射光の1部を透過させる一方で、残りを直角方向に反射せしめる。部分的透明鏡を直接通過する光は、検出器D2の検出表面上に光の焦点を結ばせる次のレンズ26の上に入射する。部分的透明鏡25によって直角方向に反射された光は、検出器D3の上に光の焦点を結ばせるレンズ27の上に入射する。

既に前記したように、ディスク内の反射層上に入射する光の1部は、偏光プリズム21へ戻る方向に光を向ける平行光化レンズとして作用する第1レンズ22の方向に向けて反射し舞い戻る。この反射光は、今度は水平方向に偏光されて偏光プリズムで直角方向に、光学軸に向けて反射される。この反射光は第4レンズ

28に受け容れられ、第4レンズ28は検出器D1の上に受容光の焦点を結ばせる。

反射層によって反射された光は、ディスクの中にデジタル信号で暗号化される情報で変調され、その結果、検出器D1からの出力も同様に変調されるであろう。この光はディスクの上側表面から出ていくことはないので、この光はディスク上側のサンプル支持表面に付着した材料の干渉を受けることはなく、アドレス情報は最小エラーのD1出力から決定され得る。

図2には図示されていないけれども、ディスクの下に置かれる光学ブロックは、又、従来型のコンパクトディスクプレーヤーの中に使用される方法と類似の方法でディスクのトラックの正確な追尾を可能ならしめる追尾光学装置を編入している。追尾光学装置は、レーザーからの出力を3本の平行ビームに分割する回折格子を備え、この3本の平行ビームは、その後僅かに空間的に隔離した3つの輝点を提供するように第1レンズによって焦点を結ばせられる。この輝点間の間隔は、中央の輝点が直接1つのトラックの中央の上にある時池の2つの輝点がそ

のトラックのどちらかの横にあるように採られる。検出器D1は、実際には、反射光を受け容れるビーム輝点間の間隔と等しい間隔を有する3つの隣接する検出器を備える。レーザーを正しく整列させるために、レーザー位置は、中央検出器からの出力が最大になり、横にある2つの検出器からの出力が最小になるまで調整される。フィードバック制御システムが正しい追尾を維持するために使用される。

検出器D2によって提供される出力は、ディスク上に暗号化されるデジタルのアドレス情報で変調され、光吸収材料がディスクの上側表面に付着していない場合には、実質的に検出器D1出離委の形態となる、即ち、D1とD2との出力信号比が一定になるであろう。しかしながら、光吸収材料がディスクの上側表面上に存在すれば、この材料は、反射層を通して伝達される光と干渉し、検出器D2からの出力は低下する、一方で、D1からの出力は一定に維持されるであろう。したがってD1とD2との出力信号比が変化するであろう。ディスクの表面に

付着する材料が、例えば金標識付のように反射性であれば、D 1 の出力は上昇し、一方D 2 の出力は、光ビームがこの材料をスキャンする時低下するであろう。

D 1 対D 2 の比はこのような材料の存在を示すであろう。

図4は、結合材料が吸収性ではあるが反射性ではない場合を図解し、(A)に変色細胞29が表面付着されている典型的なディスクを貫通して採られた断面図を示す。支持表面より下の反射層はデジタル アドレス10101で暗号化される。ビームがトラック沿いにスキャンするにつれて、(図4Bの)検出器D 1 とD 2 との出力信号間の比率は、上側表面が細胞で覆われていない所では一定に維持される。しかしながら、細胞が上側表面を覆うように図示されている中央領域では、検出器D 2 で生成される信号は低下し、その結果、D 1 とD 2 とで生成される信号比(図4C)は同様に低下する。

図5は、システムを通るデータのフローを矢印で示してある、図3の実施例を

制御するためのシステムのブロック図を示している。検出器D 1 とD 2 とからの

アナログ出力は、この両出力の比率を決定する集積回路30に受け容れられる。

この比率は、それからAD変換器31によってデジタル形態に変換され、ビットストリーム変調を使用する圧縮のためのビットストリーム発生機34に伝達される。デジタル信号で暗号化されるアドレス情報を表わす検出器D 1 からの出力も又、圧縮のためにアドレス ビットストリーム発生機33に伝達される。2チャンネル ビットストリーム データはビットストリームのマージと表示ユニットに受け容れられるが、このユニットは蓄積用及び表示用にデータを処理する。

ディスクを通して伝達される光強度における変動のより厳密な測定を準備する

ために、検出器D 3 が用意されるが、(これは光学的なものであるけれども)この検出器は、開口53、レンズ27、及びピンホール配置35を介して部分的透明鏡からの光を受け容れる。この配置は、光が検出器D 3 に受け容れられるディスク表面領域を効果的に減少させ、又、焦点深度を小さくする。検出器D 2 の出力又はD 1 : D 2 比が事前決定のしきい値を超えたならば、検出器D 3 の出力が、ディスク表面を検分する解像度の増強のために使用され得る。検出器D 2 とD

3との組合せての使用は、システムが検出器D3のみを使用した場合に検出器D3が発生させるであろうと思われるエラーを阻止する。D3は、代替的に、例えばディスク表面に付着の材料によって放射される蛍光を検出するための第2のタイプの検出器を用意し得る。

図6は、更なる本発明の1実施例を示すもので、この中では、図4及び図5の実施例で提供されるものよりも位置情報精度がいくらか低下するけれども、絶対位置情報が決定され得る。しかしながら、ディスク構造はかなり単純化されている。

この光学検査システムは‘U’形状アームを有し、このアームには、アームの上下端にそれぞれ取り付けられる光源52と検出器38とが付属する。光源及び

検出器は、レーザー制御装置39及びバッファ40に接続され、後者はAD変換器42及びデータ記憶43を経由してパソコン41に検出信号データを転送するような配置にされている。

検査されるサンプルが上に付着する又は上で支持されるディスク44は、回転可能なスピンドル45の上に搭載され、このスピンドル45はアーム36の中間部46に平行に横たわる。スピンドル45はスピンドルモーター47によって駆動される。光源37及び検出器38の光学軸は軸A-A沿いに相互に整列される。

アーム36はステッパモーター48に結合され、ステッパモーター48がディスク44の平面に平行な平面内でアームを正確に回転させ、そのようにしてアームとディスクの回転が、組合せて、光源／検出器配置にディスクの使用可能表面全体を横切ってスキャンさせることを許容する。ステッパモーター48は運動制御装置49によって制御され、運動制御装置49は、順に、コンピュータ41によって制御されて、このようにしてスピンドル45の相対位置は6 μ mの精度以内で決定され得る。

ディスクは完全に透明な材料のものであるが、しかし、上側円周部の表面部分を巡る黒色のバー50が用意されている。このバー50は、検査システムに対する角度目盛調査マークとしての働きをなす。ディスクの検査が必要な時には、ア

ーム36は最外側のホーム位置に動かされ、ここでは光源／検出器配置がディスク44の外に置かれる。この位置では、レーザーと検出器とが一定の最大出力信号を保証できるように較正される。アーム36は、それから光源／検出器配置を移動させるべく回転される。

ディスク端縁が検出されると、アームは較正マーク50が光ビームを遮るまで静止状態に保たれる。較正マーク50の前方端は、検出器の角度位置が照合され得る原点を提供し、一方、ディスクの端縁は半径方向位置の原点を提供する。ス

テッパ―モーター48及びスピンドルモーター47の正確さの故に、それから光源／検出器配置のディスクに対する相対位置を厳密に決定することが可能である。

図6のシステムでは、ディスク44は、上側表面の中に形成される複数の容器乃至は陥凹51を備える。容器は検査されるべきサンプルを包含し、例えば微量滴定によって一杯にされる。ディスク表面全体をスキャンするよりも、むしろ、パソコンは光源／検出器配置に1つの容器から他の1つの容器へのディスク表面上のステップを刻ませるような配置になされ得る。これは、較正マーク及びディスク端縁から得られる正確な位置情報によって可能にされている。図7は、このシステムに対する制御プロセスの流れ図を示す。

図6のシステムは、光源52及び検出器38が両者共、サンプルが支持される表面の上又は下の反射被覆を備えてなるディスクの同一の側の上に配置されるように修正され得る。この配置では、検出器は反射被覆で反射される光を検出する。この配置の主な2つの利点は、サンプルを支持していないディスクの表面が光伝達経路の中に横たわっていないが故に、サンプルを支持していないディスク表面が安全に取り扱われ得ることと、光が光源から検出器への伝播の中で2回サンプルを通過しなければならないので、光学検査プロセスの中での信号雑音比を増大させ得ることとである。

種々な修正が本発明の範囲を逸脱することなく上記の実施例に対してなされ得ることは明らかなことであろう。例えば、ディスクの支持表面は可視光線よりはむしろ赤外線又は紫外線の放射線でスキャンされ得る。表面に付着の材料の中で

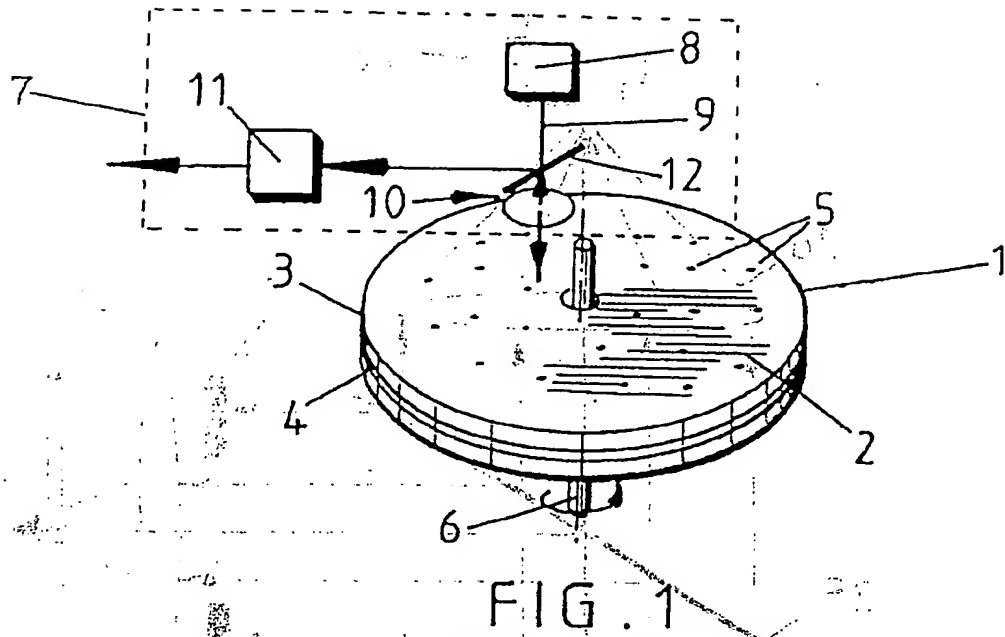
蛍光を刺激する放射線を使って表面をスキャンすることも、放射波長で光を検出する(D2又はD3の)検出器配置を使用することも又可能である。

支持表面がディスクに対して内部側にあつてディスクの上側表面ではないような方法でディスクを構成することも又可能である。これは、サンプルが取扱いに

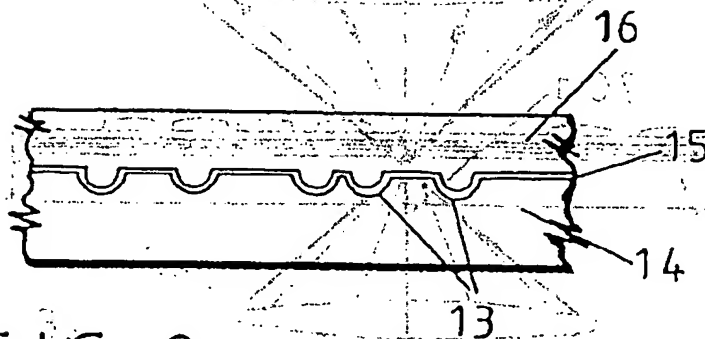
よって損傷を受けることがないことと、正確なサンプル量が分析され得ること、という利点を備え得る。(例えば、蛋白、DNA等々を同定するべく、)走行するゲルに対してシステムを使用させるために、適切なゲルがディスクの上側表面の上に用意され得る。ゲルを横切ってポテンシャルを掛けるための電極が上側表面上に一体に形成され得るし、或いは印刷され、さもなくば沈積され得る。電極は、半径方向に或いは円周方向に隔離して配置され得る。中に走行させられる材料が置かれ得るように、ピットがゲルの中に用意され得る。

上記の実施例に対する他の1つの修正は、例えばCCD配列のようなフォトダイオード配列での光検出器の置換を包含する。配列の好適な形態は、ディスクに関して半径方向に延びる直線配列である。光源はダイオード配列に整列して半径方向に延びる光ラインを発生させるように配置されるレーザーラインジェネレーターの形態を採るであろう。ある程度の光倍率がシステム解像度の変更を許容させるために光源とジェネレーターとの間に組み入れられ得る。ディスクの各回転の後に、光源/検出器配列は、レーザーラインの長さだけ内側方向にステップを刻むことになるであろう。この配置の利点は、より高速であり、より高解像度であることである。

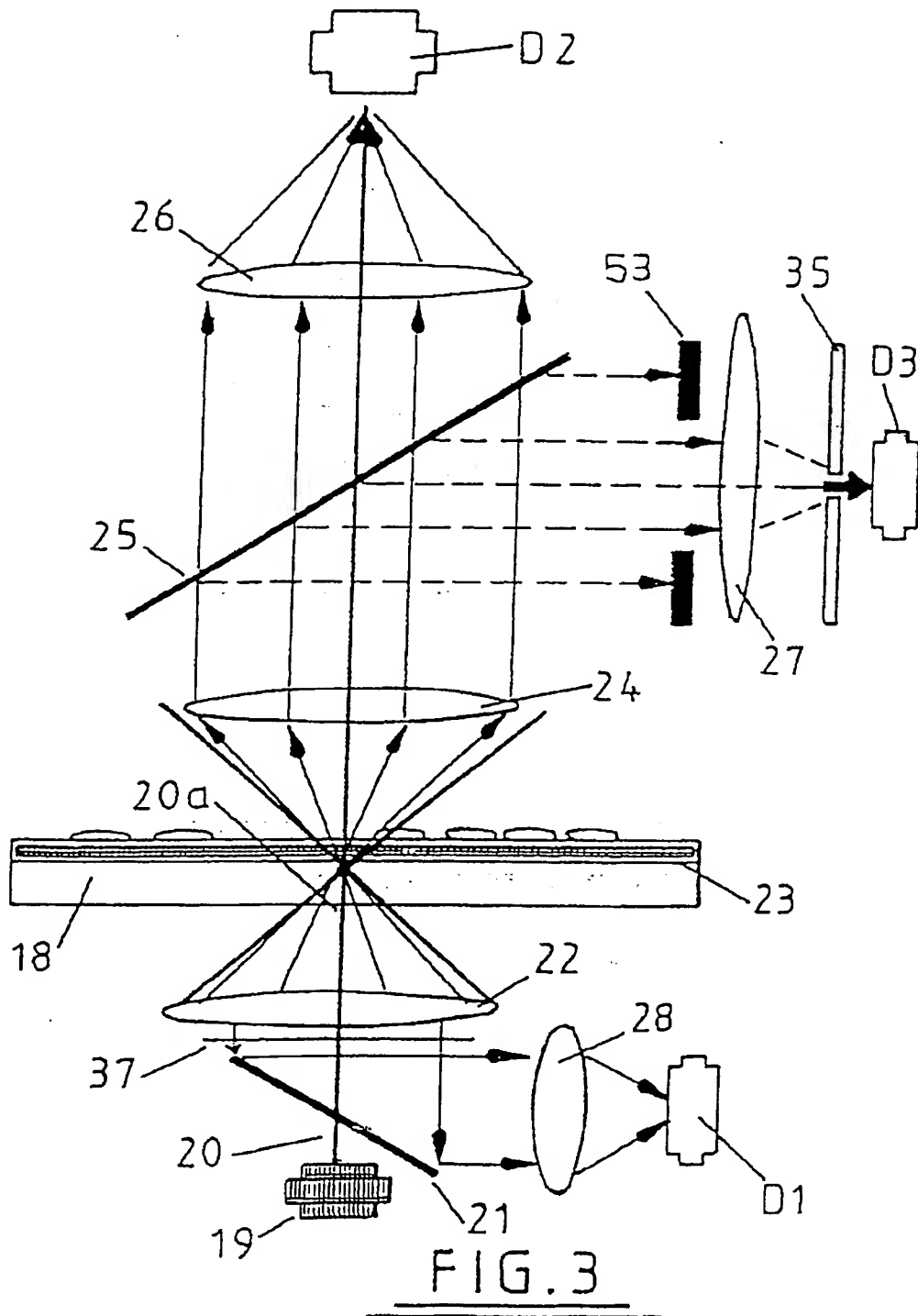
【図1】



【図2】



【図3】



【図5】

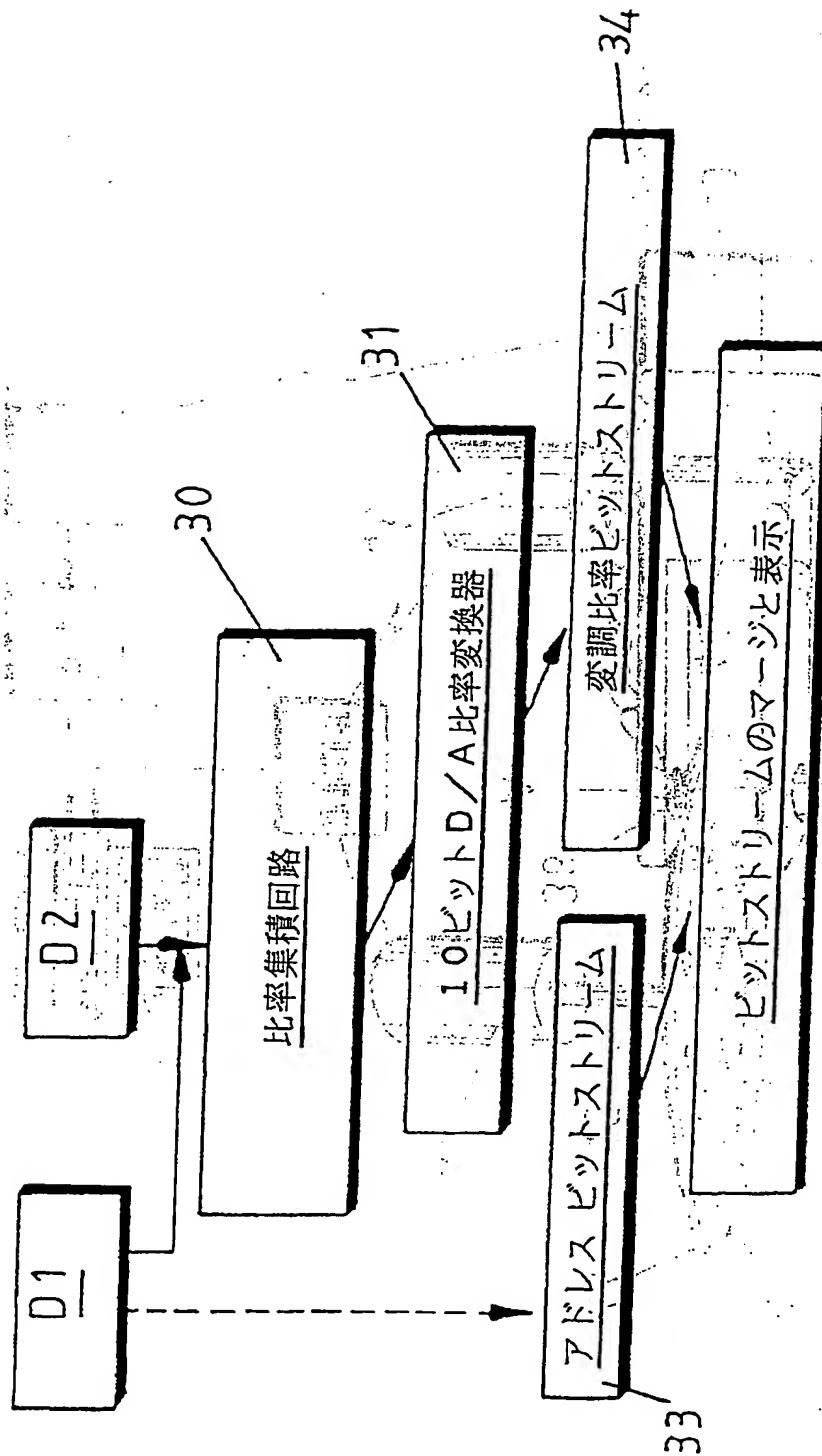
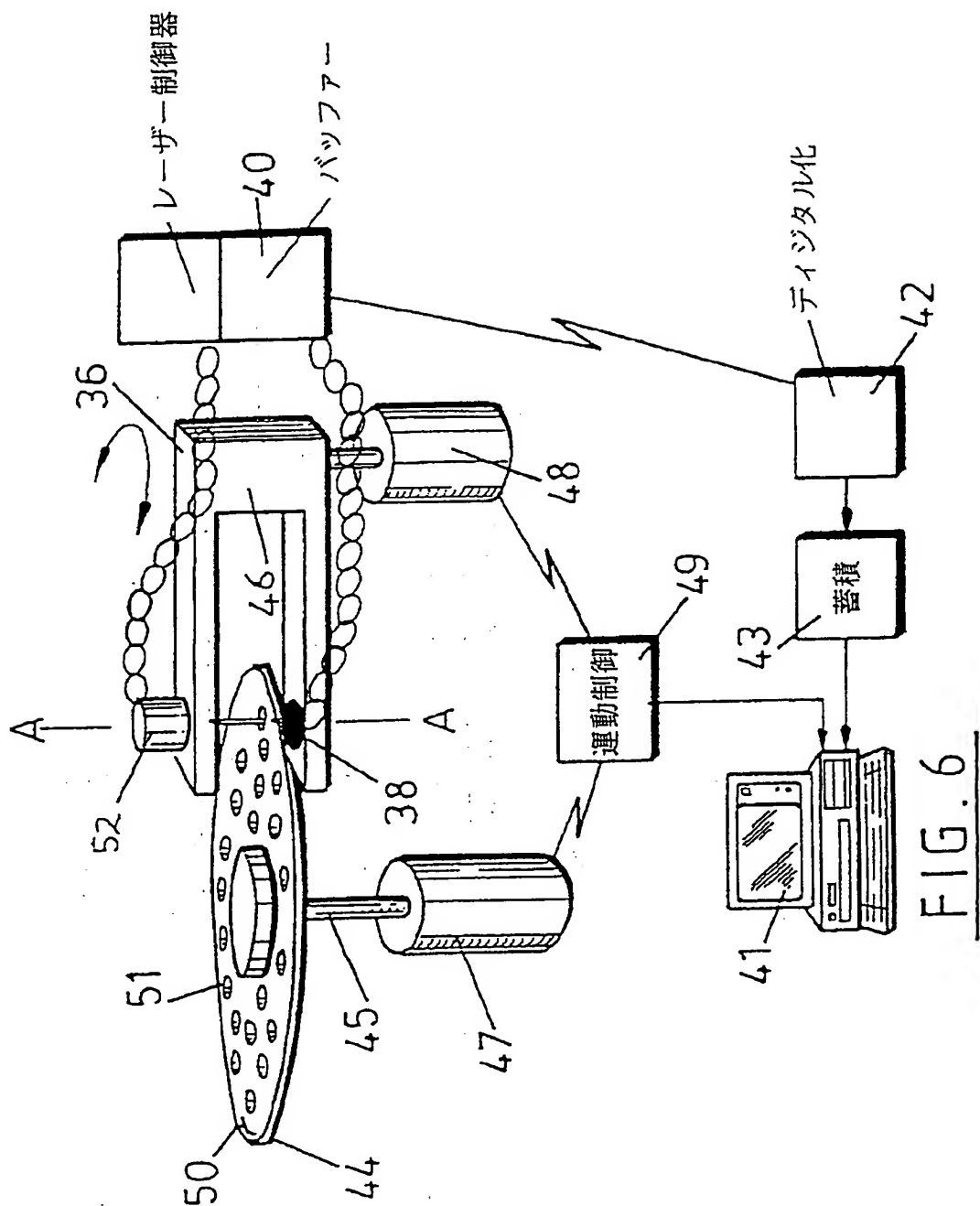


FIG. 5



【手続補正書】

【提出日】 1997年9月16日

【補正内容】

請求の範囲

1. 基盤の上に生物学的、化学的、又は生化学的なサンプルを支持するステップと、

前記基盤の上に電磁放射線源からの電磁放射線のビームを指向させるステップと、

前記基盤に対して実質的に垂直な軸の廻りに前記基盤を回転させることによって、及び該軸に対する半径方向成分を有する方向に電磁放射線源を移動させることによって前記基盤の上で前記電磁放射線ビームをスキャンするステップと、

前記基盤とサンプルとで反射される、及び/又は前記基盤とサンプルとを通過して伝達される放射線を検出して、該検出放射線に対応する出力信号を提供するステップと、

を包含してなる、生物学的、化学的、又は生化学的なサンプルの光学検査の処理方法。

2. 同定するためのスキャン ステップの間、スキャンが前記基盤の上の既知の場所に準備されている校正マークに関して整列され得るように、該校正マークの上に前記放射線ビームが入射する時に前記出力信号を分析してなる、請求項1に記載した光学検査の処理方法。

3. スキャンが前記基盤に関して整列され得るように、前記基盤上に準備される分布電磁放射線変調手段による少なくとも前記放射線ビームの一部の変調から生ずるデジタルな位置アドレスを抽出するべく、スキャン ステップの間前記出力信号を分析するステップを包含してなる、請求項1に記載した光学

検査の処理方法。

4. 前記サンプルが前記基盤の第1の側の上に支持され、反射手段、即ち、前記分布電磁放射線変調手段と一体化された反射手段が前記基盤の第2の側の上に配置されてなり、前記サンプルの第2の側の上に前記電磁放射線のビームを指向させるステップと、該第2の側で反射される電磁放射線を検出するステップと、前記基盤を貫通して伝達されて第1の側を貫通して前記基盤から出て行く放射線を追加して検出するステップと、を包含してなる、ここに前記反射放射線の分析が前記アドレス情報を提供し、第2のビームの分析が検査されるべき前記サンプル上の情報を提供してなる、請求項3に記載した光学検査の処理方法。

5. 前記電磁放射線が紫外線と赤外線との間のスペクトル内の波長を有する光である、前記請求項のいずれかに記載した光学検査の処理方法。

6. 入射する電磁放射線に干渉する材料を包含するか否かを判定するためのサンプルの支持表面を有する基盤と、

電磁放射線ビームを提供するための電磁放射線源と、

前記基盤表面を横切って前記放射線ビームをスキャンする手段と、

使用中には、前記基盤及び前記サンプルから反射される、及び／又は前記基盤及び前記サンプルを通過する、電磁放射線を検出するように配置される検出手段と、

を備え、

前記基盤が、前記放射線ビームが現在向けられている前記基盤表面の上の場所を指し示すデジタルに暗号化された位置アドレスで前記放射線ビームの少

なくとも1部を変調する分布電磁放射線変調手段を備えてなり、

前記検出手段が、暗号化されたアドレスの判定のために、及び前記サンプルの中に存在の可能性のある前記干渉材料によって変調された受信放射線ビームの存在の判定のために、変調電磁放射線ビームを解読するような配置にされてなる

、

サンプルの光学検査を自動的に実施するためのシステム。

7. 基盤を支持して該基盤に実質的に垂直な軸の廻りに該基盤を回転させるための手段と、

電磁放射線のビームを提供するための電磁放射線源と、

前記放射線ビームが、前記基盤を回転させるための手段と組合されて前記基盤の上をスキャンするように、前記軸に対する半径方向成分を有する方向に前記基盤上に支持される生物学的、化学的、又は生化学的なサンプルを超えて前記放射線源を移動させるための駆動手段と、

前記基盤とサンプルとで反射される、又は前記基盤とサンプルとを貫通して伝達される放射線を検出して該検出放射線に対応している出力信号を提供するための検出器手段と、

を備えてなる、基盤上に支えられた生物学的、化学的、又は生化学的なサンプルの光学検査の処理装置。

8. 前記基盤の上に備えられる放射線変調手段によって前記放射線ビームの上に変調されたデジタルのアドレス情報又は目盛付け情報を前記出力信号から抽出するための暗号解読手段と、前記基盤でのスキャンを整列させるために該情報を使用するための手段と、を備える、請求項7に記載した光学検査の処理装置。

9. 前記検出手段が、光検出器の直線列である、請求項7及び8のいずれかに記載した光学検査の処理装置。

10. 前記検出手段が、ディスクに関して半径方向に延びる光検出器の直線列である、請求項9に記載した光学検査の処理装置。

11. 前記基盤を搭載可能ならしめて回転可能ならしめる搭載手段に協力するための手段を備えてなる、請求項7乃至10のいずれかに記載した光学検査の処理装置で使用するための基盤。

12. 前記放射線ビームを変調するために備えられる校正マークを有する実質的に透明なシートを備えてなる、請求項8に記載した光学検査の処理装置で使用するための請求項11に記載した基盤。

13. 前記放射線ビームが入射する前記基盤の表面上の位置が決定され得るように、デジタル信号で暗号化されたアドレス情報によって前記放射線ビームの少なくとも一部を変調するための分布放射線変調手段を備えてなる、請求項8に記載した光学検査の処理装置で使用するための請求項11に記載した基盤。

14. 前記分布電磁放射線変調手段が、空間的に隔離されたアドレスのコードシーケンスを包含してなる、請求項13に記載した基盤。

15. 前記サンプルを受け容れるべく配置された3次元の微細構成を有するサンプル支持表面を備えてなる、請求項11乃至14のいずれかに記載した基盤。

16. 光学特性での変化を生成するために前記サンプルと相互作用をずる配置になされた化学試薬又は生化学試薬を備えるサンプル支持表面を備えてなる、請求項11乃至14のいずれかに記載した基盤。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/GB 95/02186		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 G01N33/543 G01N35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 417 305 (IDEMITSU PETROCHEMICAL CO) 20 March 1991 see the whole document	1-16
X	EP,A,0 504 432 (IDEMITSU PETROCHEMICAL CO) 23 September 1992 see page 3, column 1-20 see page 4, line 35 - line 45 see page 5, line 35 - page 7, line 44 see page 9, line 5 - line 11; claims	1,5,7,9, 11,15,16 4,6
X	EP,A,0 392 475 (IDEMITSU PETROCHEMICAL CO) 17 October 1990 see the whole document	1,5,7, 11,16,17 2,3,6
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 21 December 1995		Date of mailing of the international search report 29.12.95
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Scheu, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/GB 95/02186

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0417305	20-03-91	JP-A- 3225278	04-10-91
		JP-A- 2232563	14-09-90
		JP-B- 6023767	30-03-94
		JP-A- 2269969	05-11-90
		JP-B- 6019359	16-03-94
		CA-A- 2028829	08-09-90
		WO-A- 9010875	20-09-90
EP-A-0504432	23-09-92	JP-A- 5005741	14-01-93
		JP-A- 4233462	21-08-92
		WO-A- 9206379	16-04-92
EP-A-0392475	17-10-90	JP-A- 2269938	05-11-90
		CA-A- 2014294	11-10-90

フロントページの続き

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE,
DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M
C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG
, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN,
TD, TG), AP(KE, MW, SD, SZ, UG),
AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, C
H, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB
, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, M
K, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO
, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM,
TT, UA, UG, US, UZ, VN

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)